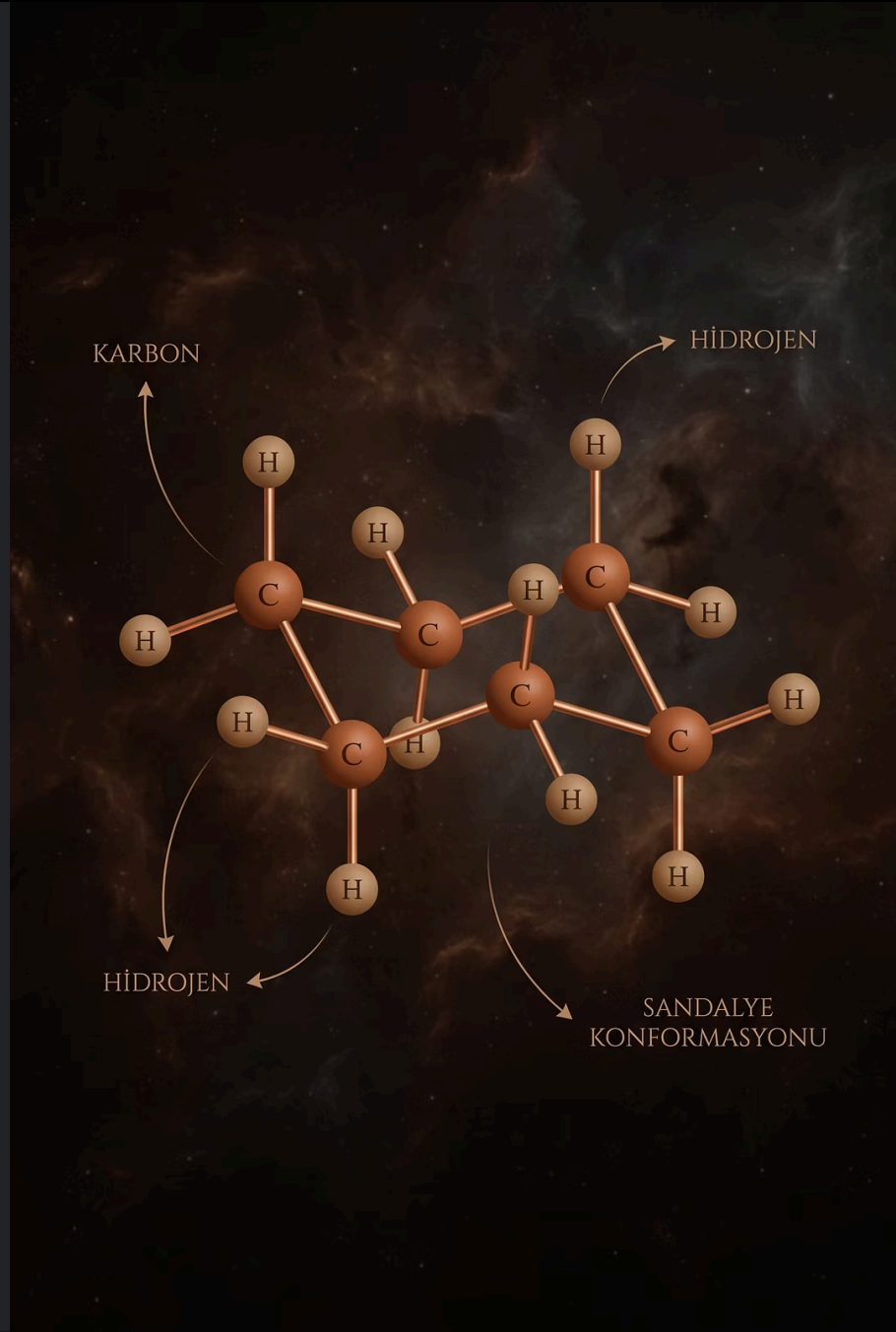
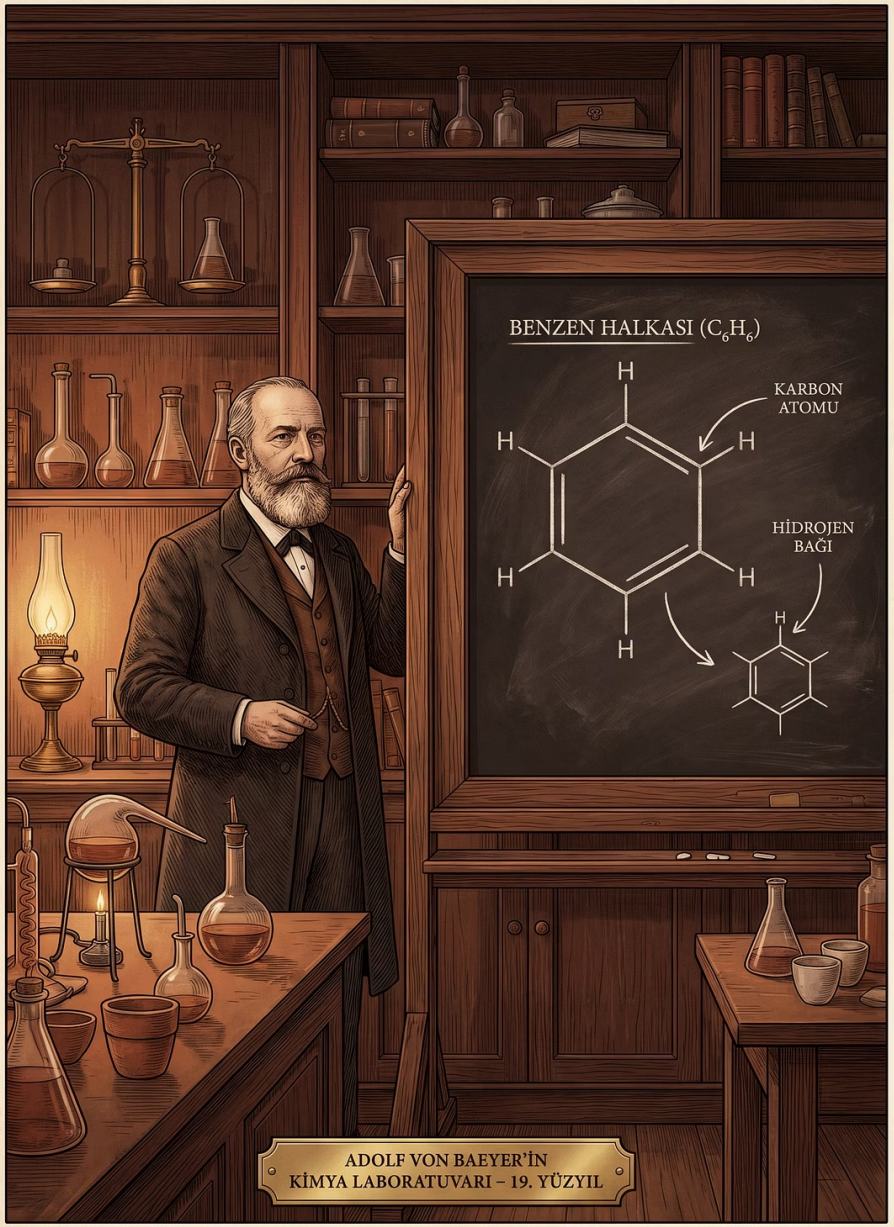
Mikro Kozmostaki Geometrik Nizam: Aksiyel ve Ekvatoryal Bağların Dinamiği

Ders Sunumu

TERADİGMA





Baeyer'in Yanılgısı: Düzlemsellik Varsayımı

Adolf von Baeyer (1885), sikloheksanın düzlemsel bir altıgen olduğunu öne sürdü.

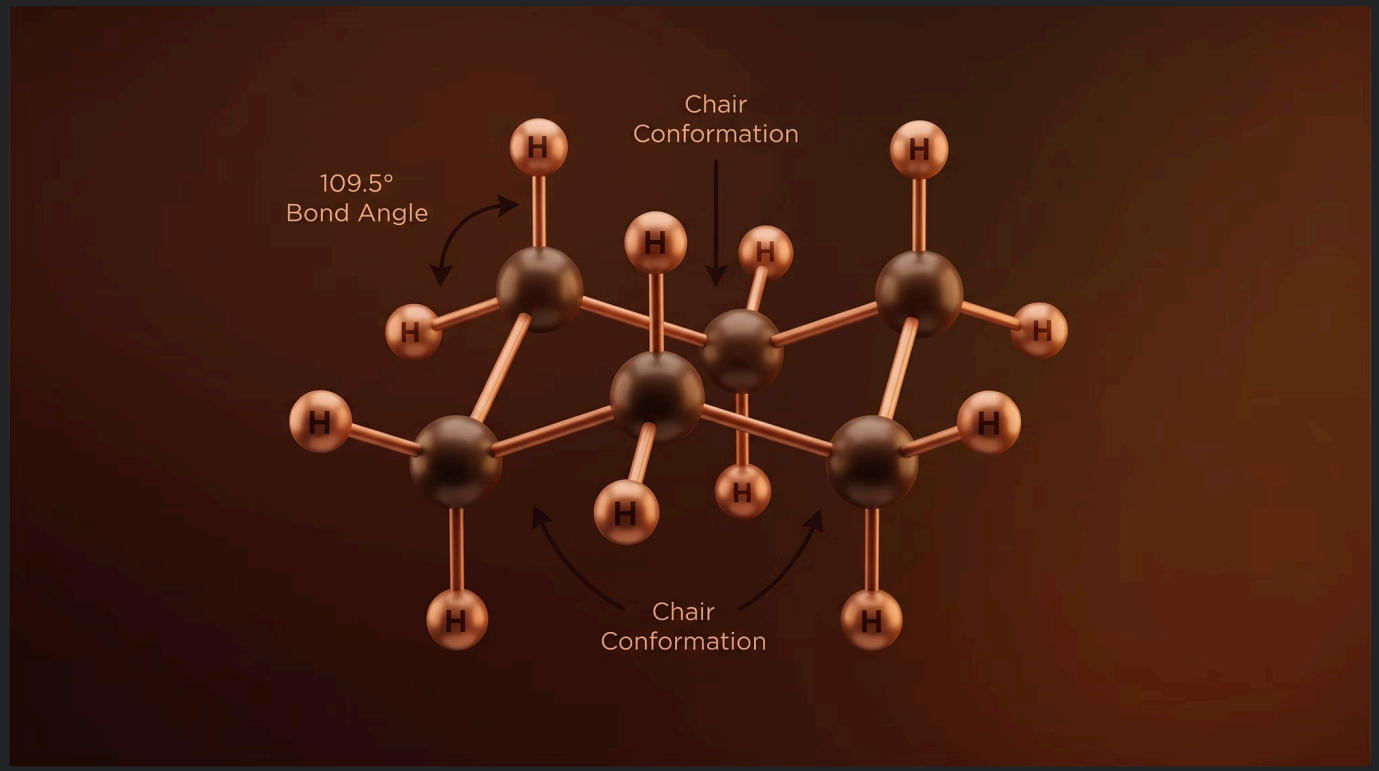
Açı Sapması

Düzgün altıgenin iç açısı 120° — ideal tetrahedral açıdan (109.5°) sapma büyük. Bu sapmadan dolayı sikloheksanın **açı gerilimiyle** kararsız olması bekleniyordu.

Yanma Isısı Kanıtı

Oysa yanma ısısı ölçümleri sikloheksanın neredeyse gerilimsiz olduğunu ortaya koydu.

> Madde, insan zihninin ona biçtiği basit kalıplara hapsolmaz.



Sachse-Mohr Çözümü: Üç Boyutlu Hakikat

Sachse (1890) ve Mohr (1918), sikloheksanın düzlemsel olmadığını kanıtladı.

1 Uzaysal Kıvrılma

Karbon atomları uzayda kıvrılarak 109.5°'ye yakın açıları koruyacak şekilde düzenlenmiştir.

2 Sandalye Konformasyonu

Bu yapı: **Sandalye Konformasyonu** olarak adlandırılır.

3 Kararlılık Kanıtı

CH_2 grubu başına düşen yanma ısısı, düz zincirli alkanlarla aynı kararlılık değerine ulaşır.

Sandalye Konformasyonunda İki Gerilim Kaynağı Ortadan Kalkar

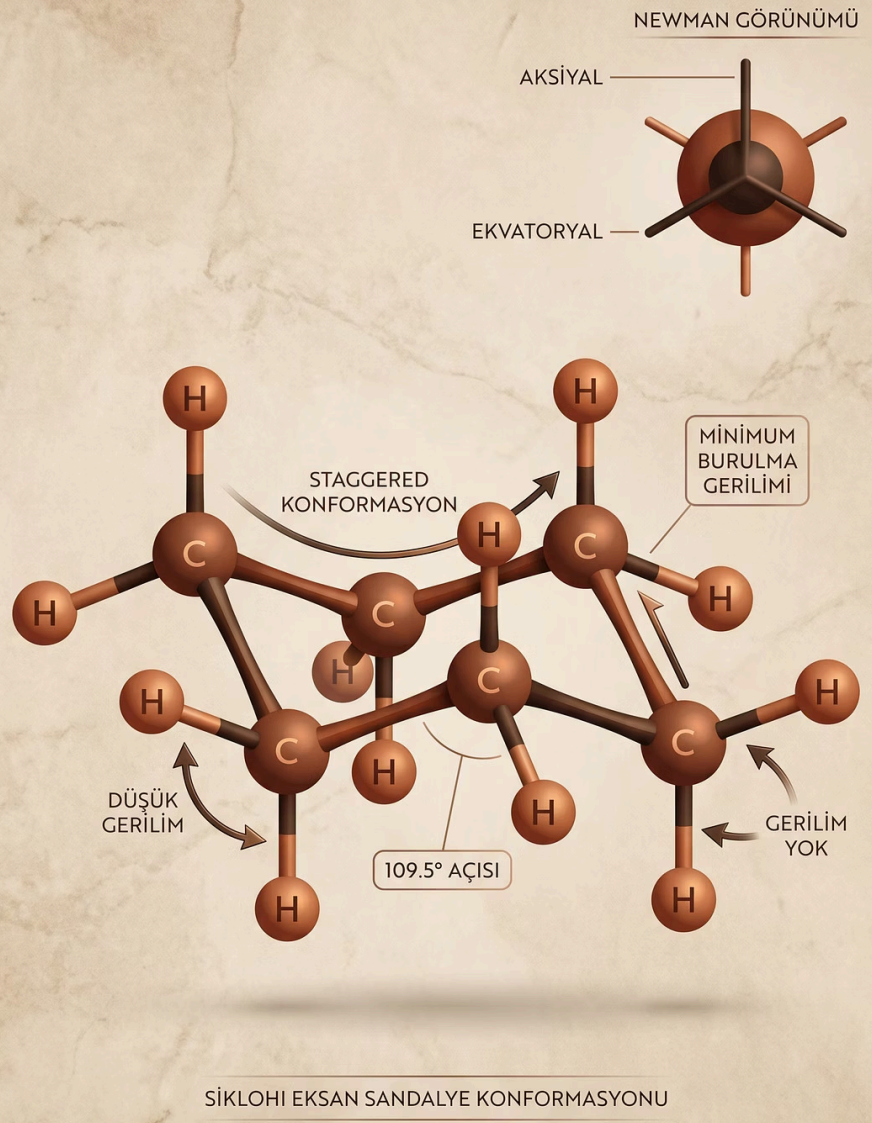
Açı Gerilimi

C-C-C bağ açıları sandalye formunda 111.4°'ye iner; ideal tetrahedral açı olan 109.5°'ye son derece yakındır.

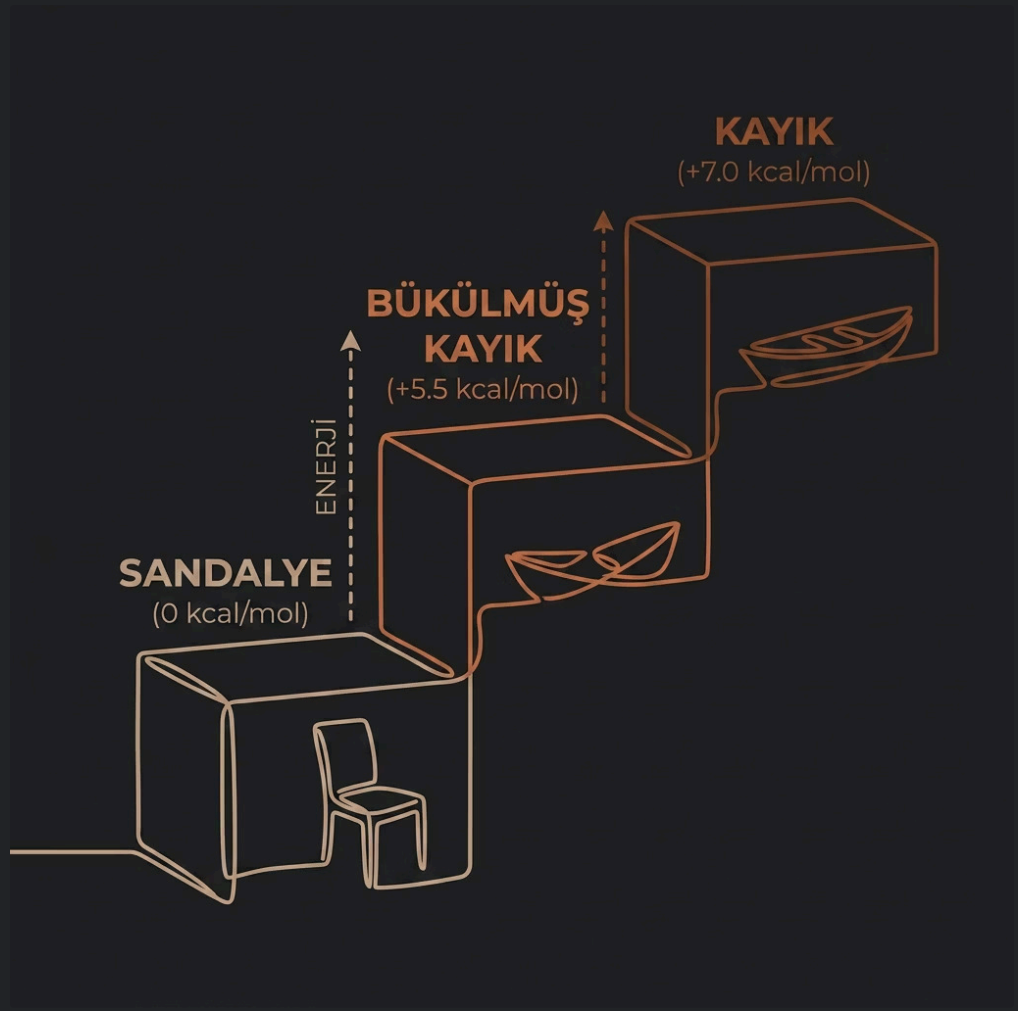
Burulma Gerilimi

Komşu karbonlardaki tüm C-H bağları şaşırtmalı (staggered) konuma gelir; Pitzer gerilimi ortadan kalkar.

> Şuursuz karbon atomlarının trigonometri bilmeksizin her seferinde milimetrik sapma olmaksızın bu formu alması, onları bu özelliklerle donatan ve fizik kanunlarını koyan bir İrade'nin maddeye boyun eğdirdiğini gösterir.



Kayık ve Bükülmüş Kayık: Enerji Bedeli Ödeyen Formlar



Kayık (Boat)

Sandalye'den **~7.0 kcal/mol** daha yüksek enerjili; hem burulma gerilimi hem de bayrak direği (flagpole) hidrojenler arasındaki sterik itme (~1.83 Å) söz konusudur.

Bükülmüş Kayık (Twist-Boat)

Kayık'tan **~1.5 kcal/mol** daha kararlı; toplamda Sandalye'den 5.5 kcal/mol yukarıda. Yalnızca geçici bir durak ya da özel reaksiyonlarda (trans-lakton oluşumu, belirli enzim cepleri) kullanılan bir ara formdur.

Aksiyel ve Ekvatoryal Bağlar: İki Farklı Mevki

Sandalye konformasyonunda 12 bağ uzayda iki ayrı sınıfa ayrılır.

Aksiyel Bağlar

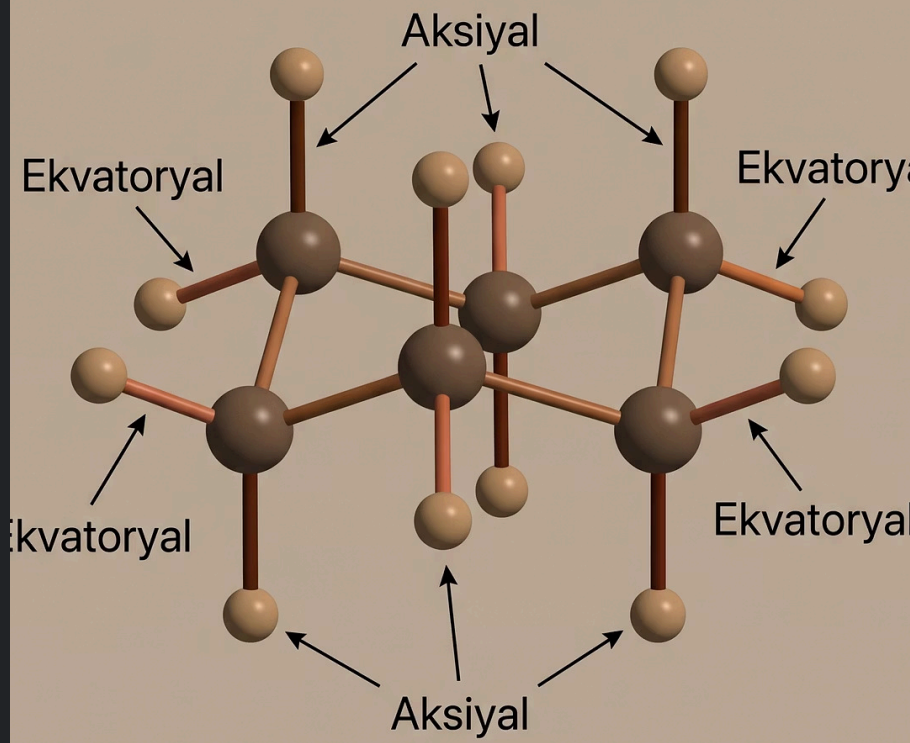
Halkanın simetri eksenine paralel, dikine uzanan bağlar; **6 adet**. Yukarı ve aşağı dönüşümlü olarak dizilir.

Ekvatoryal Bağlar

Halkanın ekvator düzlemine yakın, dışa doğru radyal uzanan bağlar; **6 adet**. Her karbon bir aksiyel, bir ekvatoryal bağ taşır.

Her karbon atomu bir aksiyel, bir ekvatoryal bağ taşır; yukarı-aşağı ve aksiyel-ekvatoryal dağılımı tüm çevre boyunca düzenli devam eder.

Sikloheksan Sandalye Konformasyonu



Bilgilendirme

1,3-Diaksiyel Etkileşimler: Hacim İhlali

Bir grup aksiyel konuma yerleştiğinde, aynı yüzdeki 3. ve 5. karbonlardaki aksiyel hidrojenlerle tehlikeli bir yakınlaşmaya girer.

Pauli Dışlama İlkesi

Elektron bulutlarının çakışması şiddetli bir itme kuvveti doğurur.

Enerji Maliyeti

Metil grubu için bu enerji maliyeti **~1.74 kcal/mol**'dür.

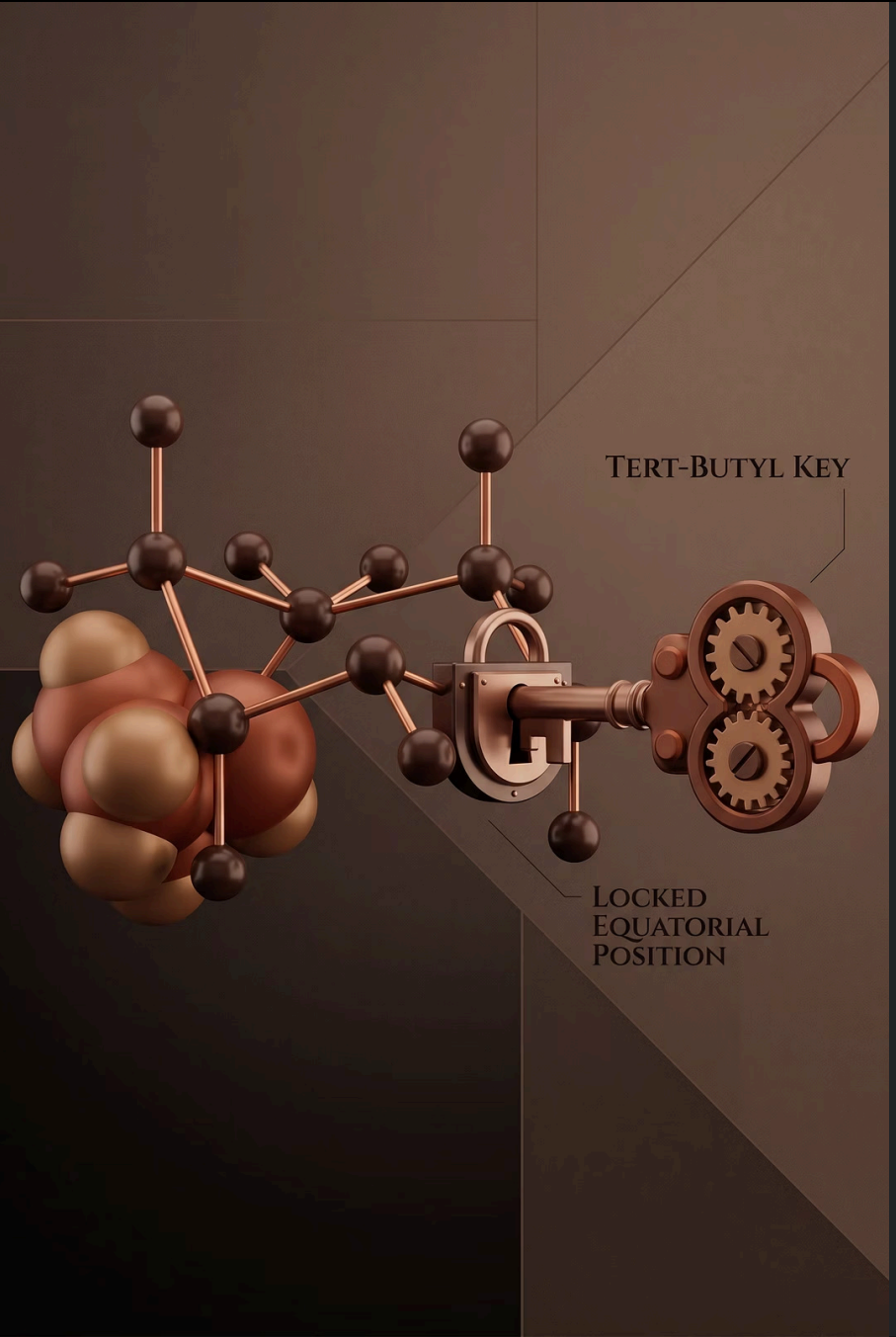
Ekvatoryal Konum

Halkanın dışına açılan, engelsiz bir alandır; komşularla yeterli mesafe korunur.

A-Değerleri: Hacmin Enerjiye Dönüşümü

A-Değeri: aksiyel ile ekvatoryal konformasyon arasındaki Gibbs serbest enerji farkıdır (G_aksiyel − G_ekvatoryal).

Sübstitüent	**A-Değeri (kcal/mol)**	**Ekvatoryal/Aksiyel Oranı**
Hidrojen (-H)	0	Referans nokta, tam denge hali
Hidroksil (-OH)	0.87	~83:17 ekvatoryal/aksiyel
Metil ($-CH_3$)	1.74	~95:5
İzopropil ($-CH(CH_3)_2$)	2.15	~97:3
t-Butil ($-C(CH_3)_3$)	>4.5	>99.99:0.01 — **konformasyonel kilitleme**



t-Butil: Konformasyonel Kilit

t-Butil grubu o kadar hacimlidir ki aksiyel konuma gelmesi halka deformasyonuna neden olacak kadar büyük sterik itme oluşturur.

Kilitleme Mekanizması

t-Butil içeren halkalar bu grubu ekvatoryal konumda tutacak şekilde kilitlenir.

Tasarım Uygulaması

Bu özellik, moleküler anahtarların ve sentetik reseptörlerin tasarımında temel bir prensip olarak kullanılır.

> Maddenin "kapladığı yer" ile "enerji kararlılığı" arasındaki bu hassas ilişki, bilinçsiz atomların tesadüfen üretemeyeceği bir ayarın eseridir.

Çoklu Sübstitüentler: Geometrik İzomeri Belirleyicidir

1,2-Dimetilsikloheksan

- *Cis* izomeri: zorunlu olarak (a,e) konformasyon — halka çevrilmesi enerjisiz
- *Trans* izomeri: (e,e) formu (a,a)'dan ~2.7 kcal/mol daha kararlı; diekvatoryal form baskındır

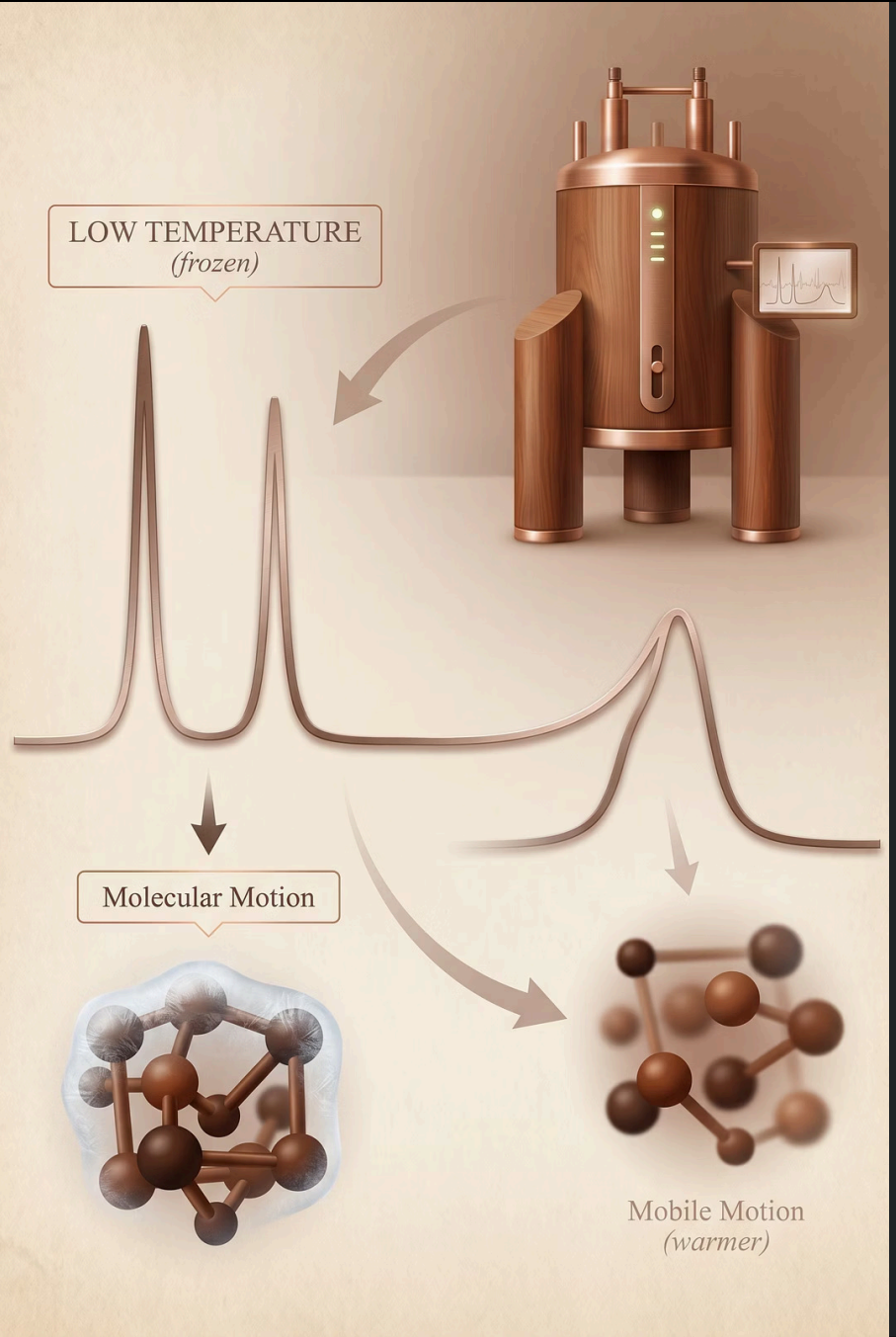
1,3-Dimetilsikloheksan

- *Cis* izomeri: (a,a) formunda iki metil birbirine yaklaşır → syn-pentan etkileşimi (~5.4 kcal/mol)
- Neredeyse tamamen (e,e) formundadır

Halka Çevrilmesi (Ring Flip): Mekanizma ve Enerji Basamakları

Sikloheksan oda sıcaklığında saniyede **~80.000-100.000 kez** şekil değiştirir.

Sandalye-2'ye ulaşıldığında tüm aksiyel bağlar ekvatoryal, tüm ekvatoryal bağlar aksiyel olmuştur. Yarım Sandalye geçiş hali, açı ve burulma geriliminin zirve noktasıdır.



Sıcaklık ve NMR: Hareketin Dondurulması

Sıcaklık düştükçe moleküllerin kinetik enerjisi azalır; **~-100°C'de (173 K)** termal enerji 10.8 kcal/mol'lük Yarım Sandalye bariyerini aşmaya yetmez.

01

Halka Çevrilmesi Yavaşlar

Düşük sıcaklıkta termal enerji yetersiz kalır ve halka çevrilmesi donar.

02

İki Ayrı NMR Sinyali

Oda sıcaklığında tek sinyal veren aksiyel ve ekvatoryal hidrojenler, düşük sıcaklıkta iki ayrı sinyal olarak görünür hale gelir.

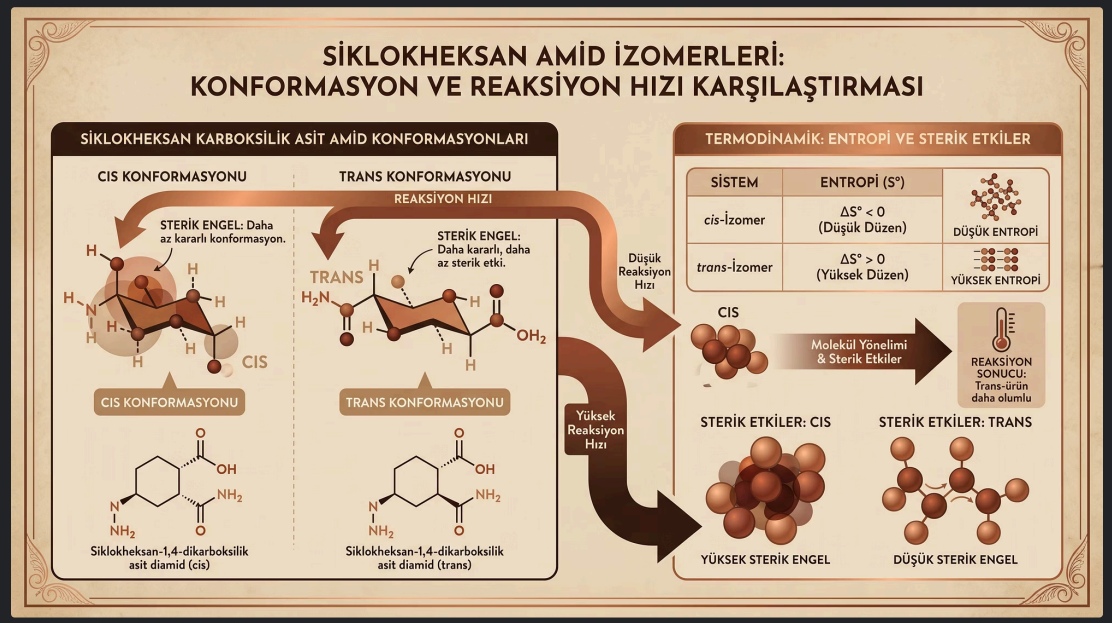
03

Koalesans Sıcaklığı

Bu kritik sıcaklığa **koalesans sıcaklığı** denir.

> Isı verildiğinde esnekleşen, alındığında katılaşan bu yapı, maddenin kendi özünde bir güç olmadığını; dış şartlara tam bağımlı kılındığını ispat eder.

Kang et al. (2021): Entropi Kontrollü Reaktivite



1,2-sikloheksankarboksilik asit amid türevlerinin pH'a bağlı bozunma hızları incelenmiştir.

Trans İzomerin Paradoksu

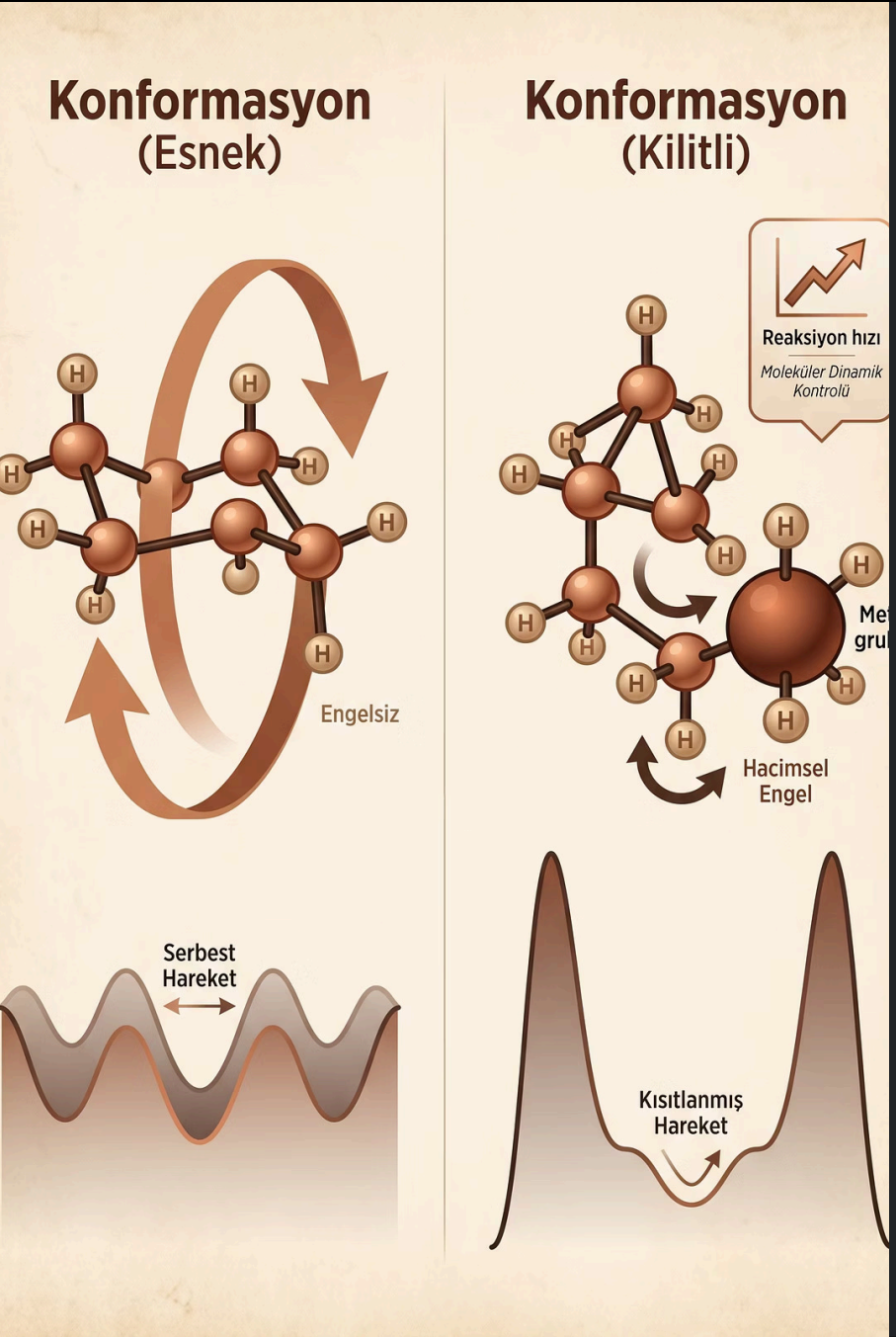
Trans izomer termodinamik olarak daha kararlı olmasına rağmen çok daha yavaş tepkime vermiştir.

Konformasyon Kilitlenmesi

Trans izomer sürekli ve şiddetli konformasyon geçişleri sergilemekte; reaksiyona girmek için belirli bir konformasyona kilitlenmesi gerekmektedir.

Entropi Kaybı

Bu kilitlenme büyük bir **entropi kaybına** (ΔS‡ çok negatif) yol açar ve reaksiyonu yavaşlatır.



Kang et al. (2021): Dinamik Tasarımın Kanıtı

Cis izomeri zaten reaksiyona uygun konformasyona yakındır; daha az özgürlük kaybederek hızla tepkime verir.

Kilitleme Deneyi

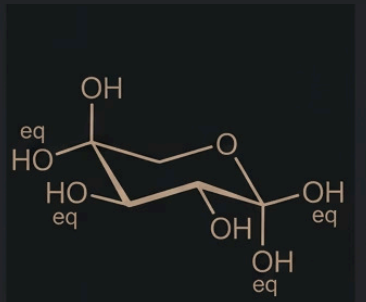
Halka üzerine metil grubu eklenerek halka çevrilmesi engellendiğinde (locking), *trans* izomerin reaksiyon hızı da artar.

Temel Sonuç

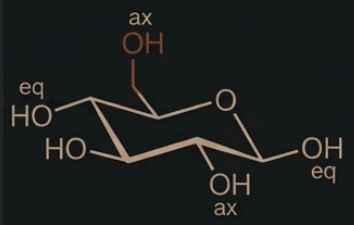
Bir molekülün kimyasal kaderini belirleyen yalnızca statik yapısı değil, **hareket kabiliyeti (dinamiği)** ve **entropisidir**.

> Küçük bir müdahaleyle (metil grubu eklenmesiyle) tüm reaktivitenin değişmesi, tesadüfi oluşumdan değil, dinamik bir tasarımdan kaynaklandığına işaret eder.

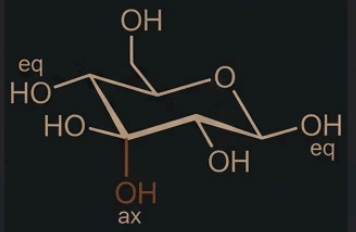
Glikozun "Hepsi Ekvatoryal" Yapısı



Glikoz: En kararlı form. Sandalye konformasyo-nunda tüm -OH grupları ekvatoryal pozisyondadır.



Mannoz: C-2 atomundaki -OH grubu aksiyel pozisyondadır. Enerjisi daha yüksektir.



Galaktoz: C-4 atomundaki -OH grubu aksiyel pozisyondadır. Enerjisi daha yüksektir.

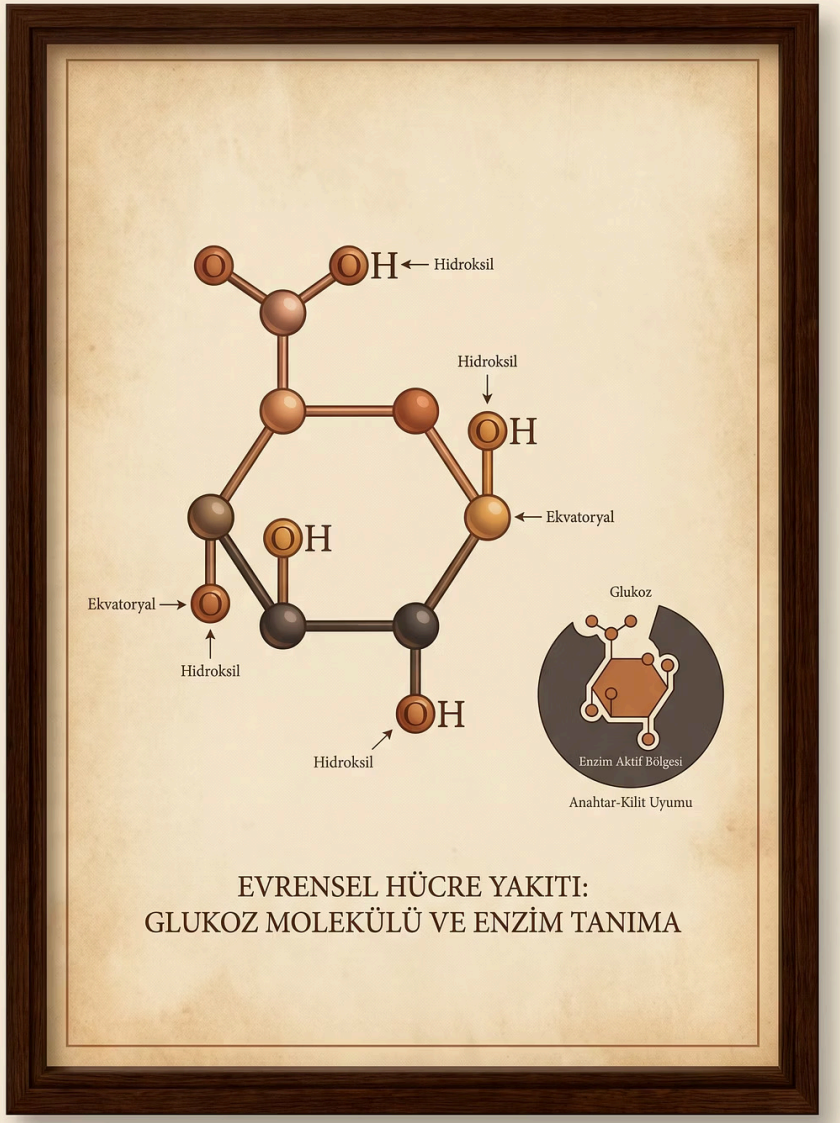
Sandalye konformasyonunda sübstitüent pozisyonları (C-2, C-3, C-4, C-5 ve C-6)

β-D-Glukopiranoz sandalye konformasyonunda tüm büyük sübstitüentler (-OH grupları ve -CH_2OH grubu) ekvatoryal konumdadır.

Mannoz
C-2'deki -OH grubu aksiyel → enerji yüksek

Galaktoz
C-4'deki -OH grubu aksiyel → enerji yüksek

Glikoz
Tüm gruplar ekvatoryal → sterik gerilim minimum, enerji en düşük. Tüm aldoheksozlar içinde tüm gruplarını ekvatoryal konuma yerleştirebilen **tek molekül**.



Glikozun Seçilmişliği: Biyolojik Sonuçlar

Kararlılık

Kendiliğinden bozunma ve istenmeyen reaksiyonlar (glikozilasyon) minimize edilmiştir; yakıt hücre içinde güvenle depolanabilir.

Erişilebilirlik

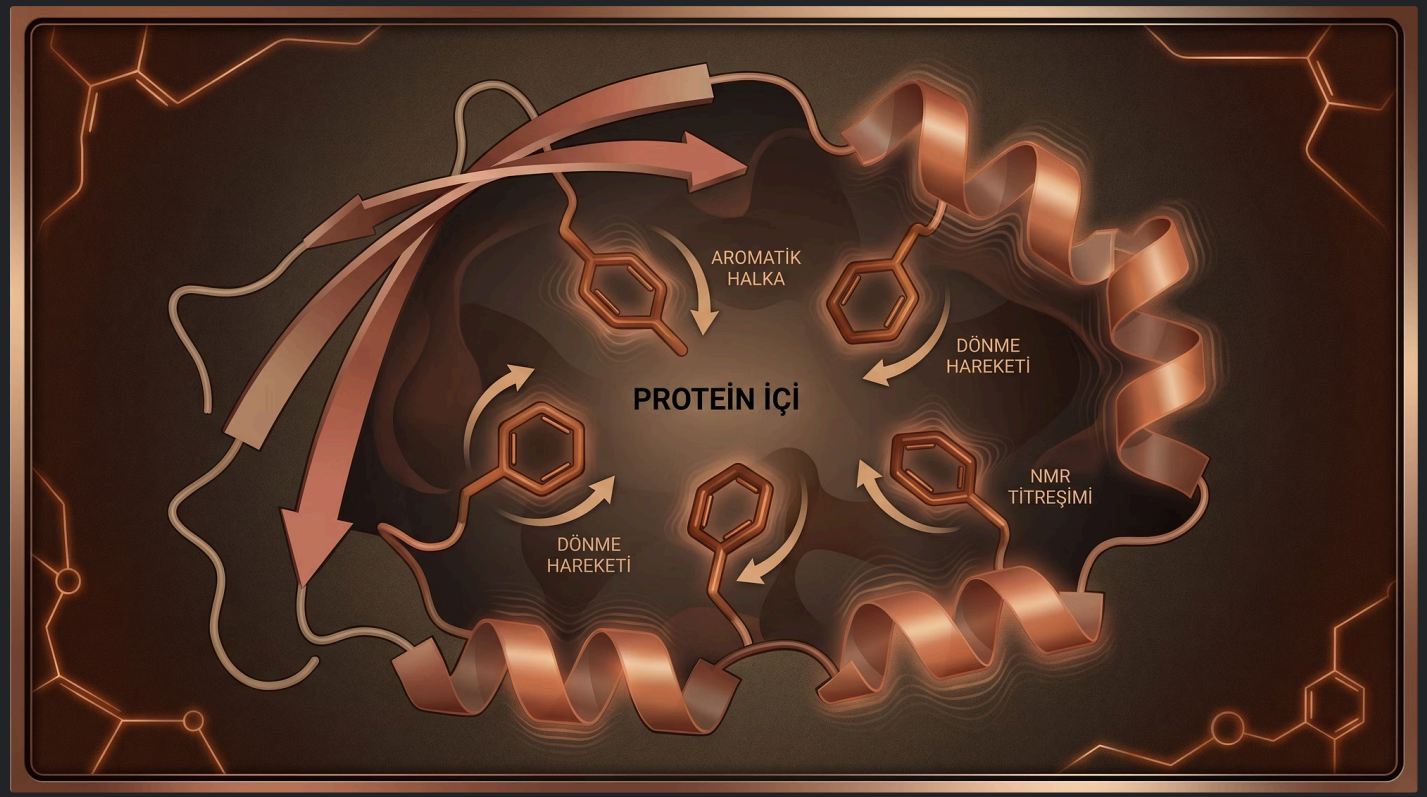
Ekvatoryal gruplar halkanın dışına uzandığından enzimler tarafından tanınması ve fosforilasyon gibi işlemlerin gerçekleştirilmesi kolaylaşır.

Evrensellik

Bakteriden insana tüm canlılarda evrensel yakıt olarak kullanılması, fiziksel özelliklerinin yaşamın gerekliliklerine tam örtüştüğünü gösterir.

> Atomların kendi aralarında "hepimiz ekvatoryale geçelim" demeleri imkansızdır. Bu düzen, atom üstü bir İrade'nin eseridir.

Enzimlerde Aromatik Halka Dönüşleri



Proteinlerin iç kısımlarına gömülü Tirozin (Tyr) ve Fenilalanin (Phe) aromatik halkaları 180° dönebilir.

→ Nefes Alma Hareketi

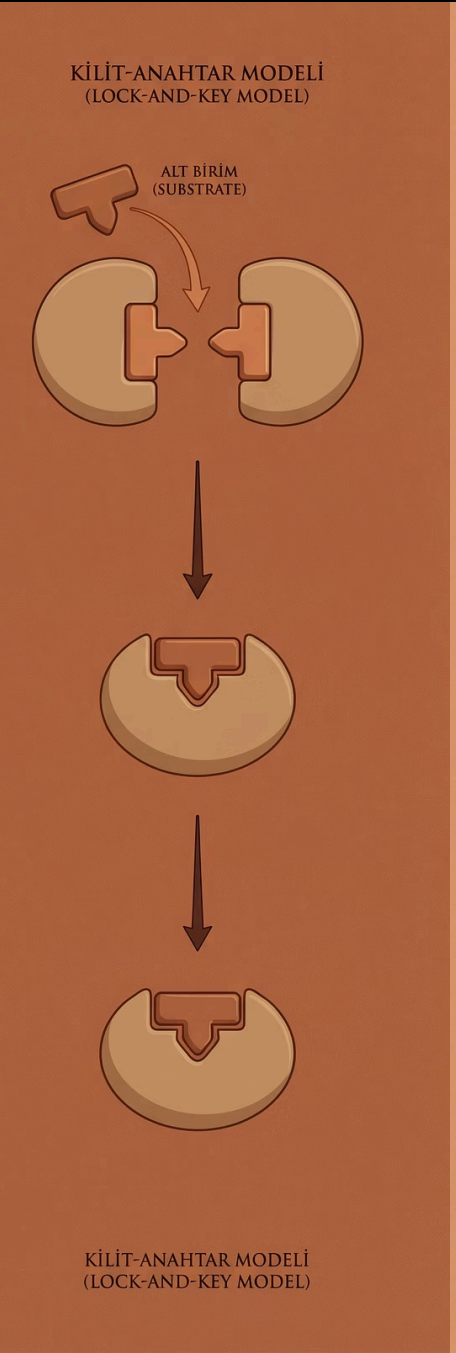
Bu dönme hareketi, proteinin katı yapısında küçük boşlukların açılıp kapanmasıyla ("breathing motion") mümkün kılınmıştır.

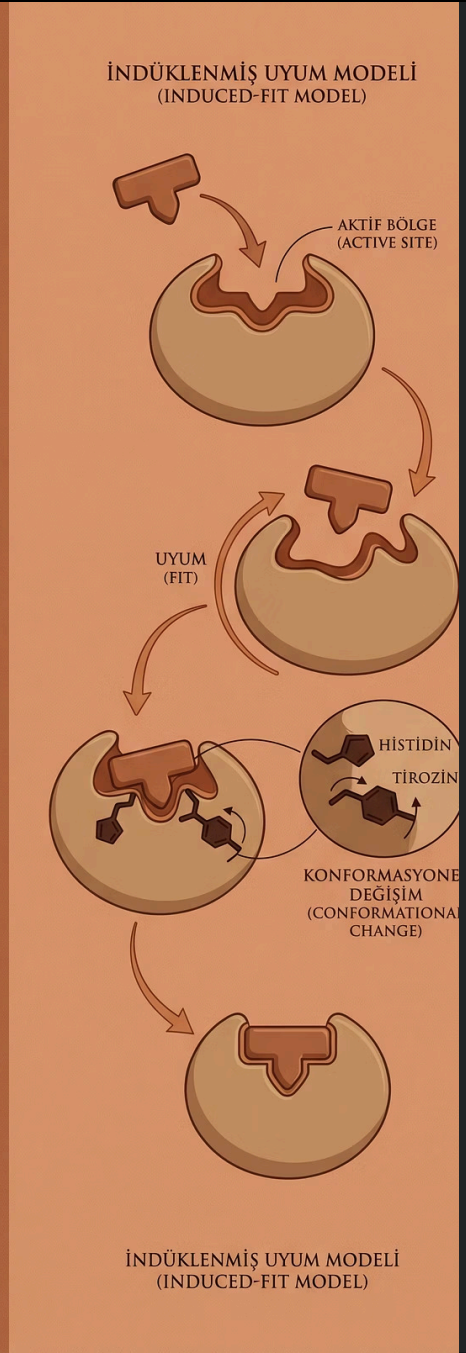
→ Katalitik Aktivite İlişkisi

Hareketin hızı ve sıklığı enzimin katalitik aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir.

→ BPTI Proteini

NMR çalışmaları, aromatik halkaların dönme hızlarının proteinin genel stabilitesi ve katlanma dinamikleri hakkında kritik bilgiler verdiğini ortaya koymuştur.





İndüklenmiş Uyum ve Halka Çevrilmesinin Rolü

"Anahtar-Kilit" modeli yerini **İndüklenmiş Uyum (Induced Fit)** modeline bırakmıştır.

Aktif Bölge Uyumu

Substrat yaklaştığında aktif bölgedeki halkalar (histidin, tirozin) dönerek doğru pozisyona getirilir.

Karar Mekanizması Yok

Ne enzimin ne de halkanın bir karar mekanizması vardır; ortamdaki termal enerji ve elektrostatik kuvvetler (fizik kanunları) tarafından bu konuma sevk edilirler.

Görevli Protein

Protein bir "fail" değil, "görevli" konumundadır.

İlaç Tasarımında Sikloheksan İskeleti

Sikloheksan, sübstitüentleri uzayın farklı yönlerine (aksiyel/ekvatoryal) yönlendirebilen üç boyutlu bir iskelet (scaffold) işlevi görür.

Artemisinin Türevleri

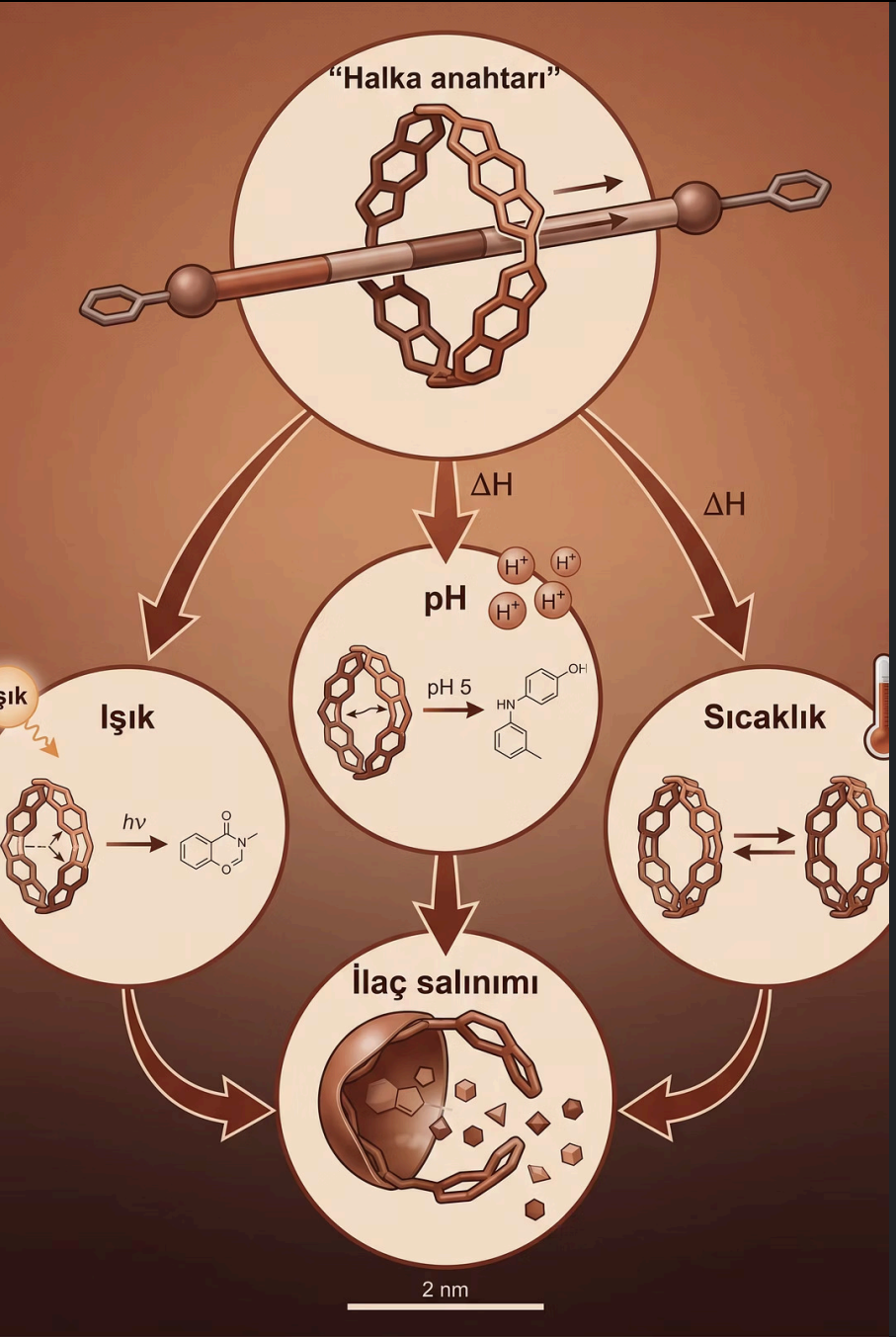
Sikloheksan halkasının konformasyonu, ilacın demir iyonlarıyla etkileşimini ve etkinliğini belirler.

Siponimod (MS İlacı)

Konformasyonel kilitleme, reseptör seçiciliğini artırır.

A-Değerleri Kullanımı

Bilim insanları A-Değerlerini kullanarak hangi grubun nerede konumlandırılacağını tasarlayarak molekülleri hedef proteinin cebine oturtmaktadır.



Moleküler Makineler: Halka Çevrilmesi Bir Anahtar Olarak

2016 Nobel Kimya Ödülü ile taçlanan moleküler makineler alanında halka çevrilmesi bir "switch" olarak kullanılır.

Uyaran

Işık, pH veya sıcaklık gibi bir uyaran uygulanır.

Konformasyon Geçişi

Halka bir konformasyondan diğerine geçirilir.

Mekanik İş

Bu hareket mekanik bir işe dönüştürülür: bir ilacın kontrollü salınması veya bir kapının açılması.

İnsan, maddeye yeni bir özellik eklemez; halka çevrilmesi ve sterik itme gibi var olan yasaları keşfedip kendi faydasına yönlendirir.

Kimya Dilindeki Ontolojik Sapma: Antropomorfizm

Literatürde yaygın biçimde kullanılan ifadeler bilimsel değil, felsefi bir sapmayı barındırır.

❌ "Atom oktetini tamamlamak *ister*"

✅ Doğrusu: atom, elektron dizilimi kararlı oktet yapısına ulaşacak şekilde *etkilenir*.

❌ "Molekül ekvatoryal konumu *tercih eder*"

✅ Doğrusu: sterik itme kuvvetleri nedeniyle molekül ekvatoryal konformasyonda *kararlı kılınır*.

❌ "Enzim substratı *tanır*"

✅ Doğrusu: enzim ve substrat arasındaki geometrik ve kimyasal uyum, spesifik bağlanmayı *sağlar*.

Antropomorfik Dilin Epistemolojik Sorunu

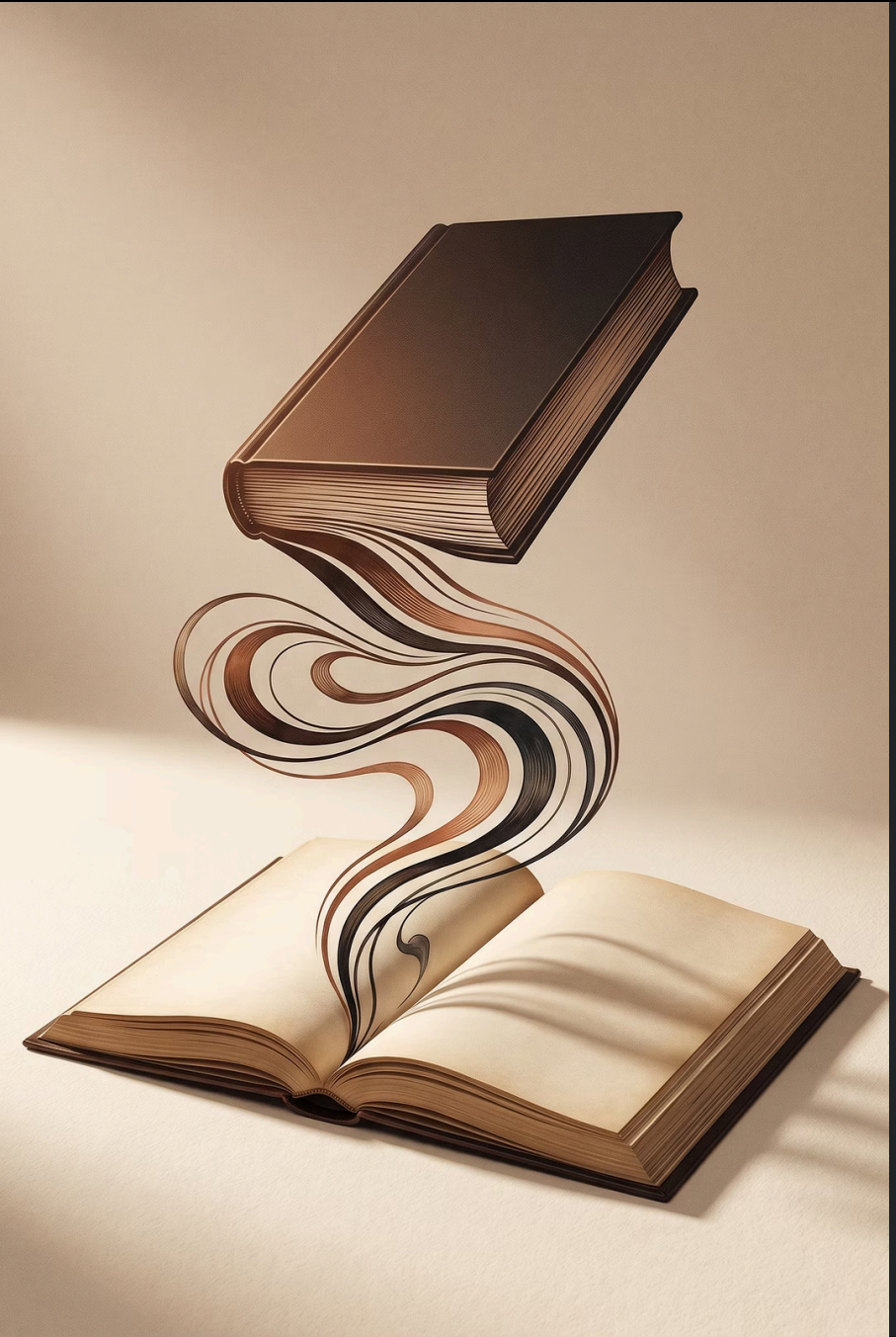
"İstemek", "tercih etmek", "sevmek" fiilleri bilinçli bir özne gerektirir; karbon atomunun beyni, sinir sistemi veya bilinci yoktur.

Taş Analojisi

"Molekül sandalye formunu tercih eder" demek, "taş yere düşmeyi tercih eder" demek kadar temelsizdir. Taş, yerçekimi kanununa tabi olduğu için düşer; molekül de termodinamik yasalar ve sterik kuvvetler tarafından o forma **sevk edildiği** için o şekli alır.

Epistemolojik Tehlike

Bu dil, öğrencinin zihninde "madde kendi kendine iş yapıyor" algısı oluşturarak işin arkasındaki asıl faili perdeler.



İndirgemecilik Eleştirisi

Sikloheksanın mükemmel geometrisini veya glikozun kararlılığını yalnızca "kendiliğinden organizasyon" ile açıklamak, bir kitabın oluşumunu mürekkebin kağıda dökülme fiziğiyle açıklamaya benzer.

Mürekkebin Fiziği Yetersizdir

Mürekkebin fiziği doğrudur, ama kitabın manasını ve düzenini açıklamaz.

Amaçlılık Uyumu

Glikozun "hepsi ekvatoryal" yapısı, biyolojik yaşamın ihtiyaçlarıyla tam bir amaçlılık uyumu içindedir.

Kör Tesadüf Yetersizdir

Bu amaçlılık, maddenin kör tesadüfleriyle değil, ancak her şeyi kuşatan bir İlim ile izah edilebilir.

Ders Özeti: Geometrik Nizamın Dört Temel Sonucu

Geometrik İtaat

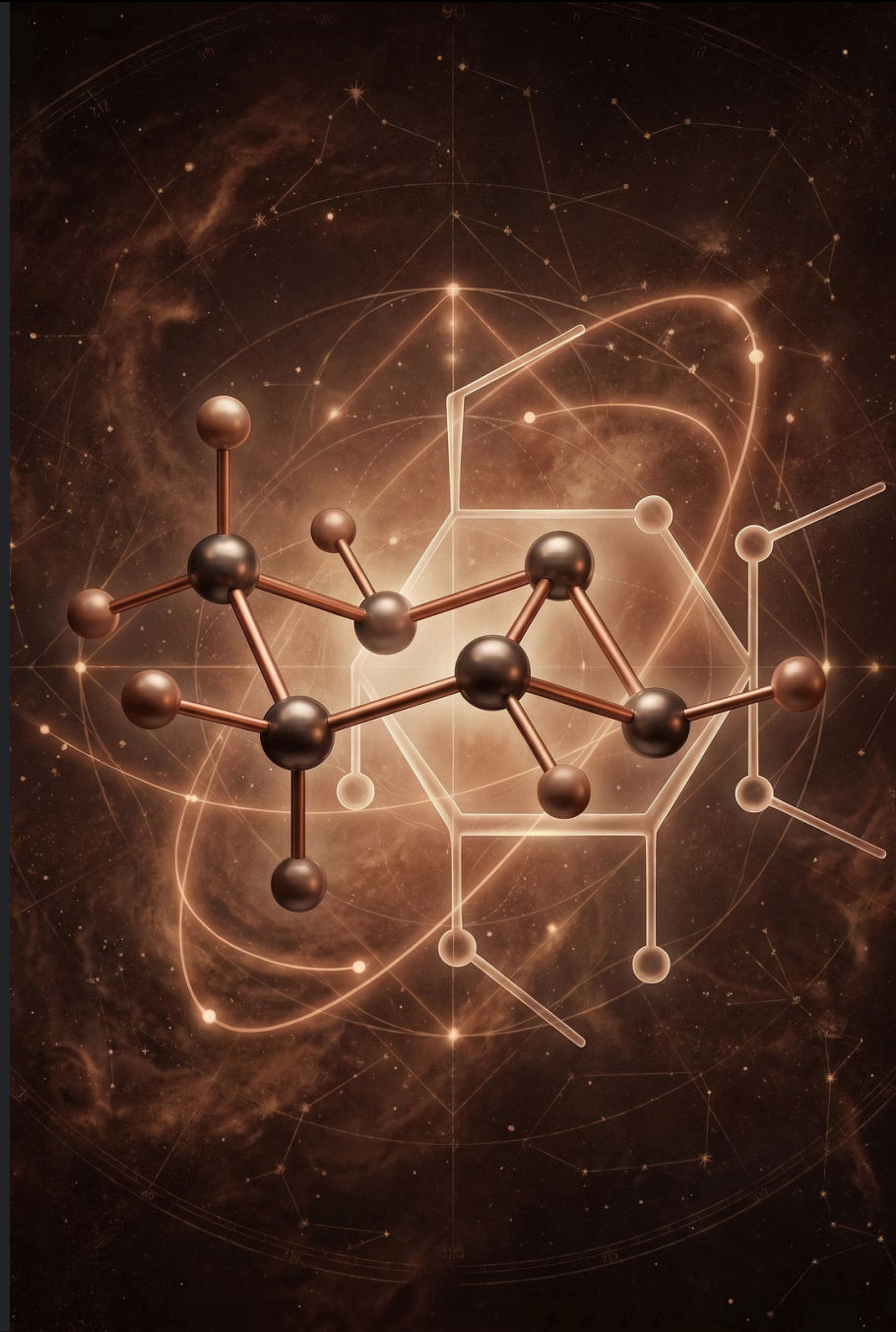
Madde sandalye konformasyonu gibi en düşük enerjili hallere sevk edilerek minimum enerji prensibine tabi kılınmıştır.

Hassas Ayar

109.5°'lik bağ açıları ve 1.74 kcal/mol'lük enerji farkları, biyolojik moleküllerin kararlılığını sağlayan hassas birer düzenlemedir.

Glikozun Seçilmişliği

"Hepsi ekvatoryal" yapısı, onun evrensel yaşam yakıtı olarak tayin edilmesinin tesadüf olmadığını gösteren en güçlü delillerden biridir.

Dinamik Düzen

Halka çevrilmesi, maddenin sürekli faal olduğunu; ancak bu faaliyetin enerji bariyerleri ve entropi yasalarıyla sınırlandırıldığını ortaya koymaktadır.